

Б.Г.Безродний, О.І. Смикодуб

**ТЕХНОЛОГІЯ ПАЛІАТИВНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
УСКЛАДНЕНІ ФОРМИ РАКУ ГОЛОВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ.

Актуальність. У економічно розвинутих країнах спостерігається перманентне збільшення захворюваності на рак підшлункової залози (ПЗ) [1,2,3]. У 90% хворих пухлина локалізується у голівці органа, що призводить до обструкції загальної жовчної протоки і розвитку механічної жовтяниці. У зв'язку із пізньою

діагностикою близько 90% хворим здійснюється тільки паліативне хірургічне лікування, спрямоване на усунення холестазу та дуоденальної обтурації. Післяопераційна летальність після таких операцій складає 14-17% при частоті ускладнень до 30% і тривалості життя після операції близько 6 місяців [4,5]. Операції білодигестивного шунтування усувають механічну жовтяницю, подовжують життя хворих та дозволяють проводити хіміотерапевтичне лікування раку головки ПЗ. Однак ефективність його низька, що і визначає незадовільні віддалені результати лікування хворих [6,7]. Однією з причин низької ефективності хіміотерапії є її мієлотоксичний та імуносупресивний ефекти, що перешкоджають введенню оптимальних доз препаратів, а також здійсненню повторних курсів лікування. Новим, перспективним і найбільш ефективним напрямком корекції мієло- і імунодепресивних станів при онкологічних та гематологічних захворюваннях є трансплантація клітин ембріональної печінки людини, що містять стовбурові клітини [8].

Мета дослідження. Нами виконано дослідження, спрямоване на удосконалення технології паліативного хірургічного лікування хворих на рак головки ПЗ, ускладнений механічною жовтяницею та дуоденальною обтурацією з метою покращання безпосередніх та віддалених результатів.

Визначені такі задачі дослідження:

Удосконалити тактику паліативного хірургічного лікування хворих.

Розробити новий спосіб білодигестивного шунтування при механічній жовтяниці, обумовленій раком головки ПЗ, що забезпечує внутрішнє дренажування біліарної системи при обтурації пухлиною як загальної жовчної протоки, так і протоки жовчного міхура.

Удосконалити техніку хірургічних втручань, що забезпечують одномоментне білодигестивне і гастродигестивне, а також білодигестивне і панкреатодигестивне шунтування.

Вивчити клінічну ефективність доповнення хіміотерапії 5-фторурацилом і адриобластином, що проводиться після усунення механічної жовтяниці, трансплантацією гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини.

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених задач проведений аналіз результатів паліативного хірургічного лікування 179 хворих на розповсюджені форми раку головки ПЗ (III-IV стадії), ускладненого механічною жовтяницею. Гістологічно ракова пухлина у всіх випадках ідентифікувалась як аденокарцинома. Відповідно до класифікації міжнародного протиракового союзу за системою TNM (5-е видання, 1997 рік) серед хворих на рак головки ПЗ 65 (36,3%) пацієнтів страждали III стадією, а 114 (63,7%) – IV стадією ракового процесу.

Виходячи з мети та завдань дослідження, обрано наступний методичний підхід. На першому етапі вивчені результати паліативного хірургічного лікування хворих на рак головки ПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, що перенесли паліативне хірургічне лікування за період 1984-1994 р. (I група хворих – 89 пацієнтів). На підставі аналізу отриманих результатів, удосконалені тактика та техніка хірургічного лікування хворих, спрямовані на забезпечення більш ефективної корекції механічної жовтяниці, дуоденальної обтурації і канцероматозного панкреатиту. Удосконалена методика хіміотерапевтичного лікування хворих після хірургічної корекції холестазу.

На другому етапі, з метою апробації та оцінки клінічної ефективності розробленої тактики і техніки хірургічного лікування хворих, а також визначення ефективності доповнення хіміотерапевтичного лікування трансплантацією гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини із пацієнтів, що лікувались у клініці за період 1995-2003 р., сформована II група хворих (90 пацієнтів). Шляхом рандомізації з них сформували 4 підгрупи пацієнтів – контрольну, дві дослідних і підгрупу плацебо-контролю. Особи контрольної підгрупи після паліативного хірургічного лікування одержували хіміотерапію 5-фторурацилом і адриобластином у загально прийнятих дозах. Пацієнтам першої дослідної підгрупи після паліативного

хірургічного лікування проводили вищезгадану хімотерапію. Через 2 тижні, коли у хворих діагностували ознаки мієло- і імуносупресії, проводили трансплантацію гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини. Пацієнтам другої дослідної підгрупи хімотерапія після паліативного хірургічного лікування була протипоказаною через низький вміст у периферійній крові лейкоцитів та тромбоцитів. Тому після хірургічного втручання їм здійснювали трансплантацію гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини, а через 2 тижні, коли гематологічні показники стабілізувались – проводили хімотерапевтичне лікування. Хворі підгрупи плацебо-контроля замість гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини одержували плацебо (фізіологічний розчин).

Клітинні суспензії з ембріональної печінки людини готували в стерильних умовах боксу за стандартною методикою, що включає наступні етапи: виділення ембріональної печінки, гомогенізація, фільтрація і потім кріоконсервування при температурі -196°C . Суспензія проходила подвійний бактеріальний і вірусологічний контроль. Пренатальна діагностика включала дослідження на наявність сифілісу, Віл-інфекції, вірусного гепатиту В і С. Фетальна діагностика включала дослідження на наявність Віл-інфекції, вірусного гепатиту В і С, цитомегаловирусу, вірусу краснухи, герпеса і токсоплазмозу. Кров донорів досліджувалася також на Віл-інфекцію через 90 днів після проведеної операції переривання вагітності. Для трансплантації відбирали клітинні суспензії 5-8 тижнів гестації з кількістю кліток від 5 до 90×10^6 у 1 мл, у кількості від 1 до 4,5 мл. Разморожену суспензію клітин вводили внутрішньо крапельно однократно через систему для переливання крові в 100 мл ізотонічного розчину хлориду натрію зі швидкістю 30-40 крапель за хвилину. Попередньо проводили премедикацію – десенсибілізуючі препарати у вікових дозуваннях.

Рівень гіпербілірубінемії у хворих першої групи складав $243 \pm 17,0$ мкмоль/л. Одномоментне білідигестивне шунтування здійснено 70 (78,7%) хворим при кількості післяопераційних ускладнень 28% і летальності 15,7%.

Основним механізмом, що провокував найбільш тяжкі післяопераційні ускладнення (шлунково-кишкові кровотечі, холангіт, пневмонії) була печінкова недостатність, обумовлена тривалим холестазом. Тому завданнями, які вимагають нових рішень в процесі передопераційної підготовки, оперативного втручання та при лікуванні у ранньому післяопераційному періоді були: ефективна корекція холестазу та обумовленої ним печінкової недостатності, профілактика шлунково-кишкових кровотеч із гострих стресових виразок верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та пневмоній. У той же час, із проаналізованого матеріалу впливає, що 19 (21,4%) хворим I групи одностайна операція білідигестивного шунтування через тяжкість стану здоров'я виявилась протипоказаною, або нездійсненою (3 діагностичні лапаротомії). Тому у 16 пацієнтів використана тактика двохетапного хірургічного лікування. На першому етапі здійснювали зовнішнє дренажування біліарної системи, яке після усунення печінкової недостатності у 12 хворих було замінено на внутрішнє. У 4 пацієнтів зовнішня холангіостомія виявилась остаточним варіантом хірургічного лікування. Трьом пацієнтам здійснені тільки діагностичні лапаротомії. Причинами, що не дозволили виконати їм білідигестивне шунтування, або зовнішнє відведення жовчі, були: розповсюдження пухлини з головки ПЗ на гепатикохоледох з обструкцією протоки жовчного міхура, а також ураження воріт печінки метастазами. Вважаємо, що відмова від проведення таким хворим шунтуючих або дренажуючих жовчні протоки назовні операцій не може бути визнана обґрунтованою.

Тому, з метою поліпшення результатів, тактика паліативного хірургічного лікування хворих на ускладненні форми раку головки ПЗ була удосконалена, а апробація її проведена при хірургічному лікуванні хворих другої групи. Суть тактики полягає у забезпеченні за терміновими показаннями (протягом 24-48 годин від моменту госпіталізації) декомпресії біліарної системи, усунення явищ дуоденальної обтурації та здійснення панкреатодигестивного шунтування при наявності канцероматозного панкреатиту. Хірургічному лікуванню передуює курс інтенсивної терапії, направлений на компенсацію загрожуючих життю проявів печінкової

недостатності та корекції супутньої патології. Для реалізації тактики лікування хворих розділили на три групи. Перша група складалась із пацієнтів у яких механічна жовтяниця не ускладнилась печінковою недостатністю, або спостерігалась печінкова недостатність першої стадії. Таким хворим було показано виконання одномоментного білодигестивного шунтування. Друга група включала осіб, у яких холестаза ускладнилась печінковою недостатністю другої стадії, холангітом, або обструктивним канцероматозним панкреатитом. Таким хворим показане одномоментне білодигестивне, або білодигестивне і панкреатодигестивне шунтування з зовнішнім дренажуванням жовчних проток. Третя група хворих включала пацієнтів, у яких механічна жовтяниця ускладнилась печінковою недостатністю третьої стадії. Таким хворим хірургічна корекція холестази проводилась у два етапи з декомпресією біліарної системи на першому етапі і відстроченим білодигестивним шунтуванням після компенсації печінкової недостатності.

У пацієнтів трьох вищезгаданих груп у випадках поєднання обструкції жовчних проток із обтурацією пухлиною дванадцятипалої кишки білодигестивне шунтування комбінувалось із гастродигестивним шунтуванням. У випадках діагностики обструктивного канцероматозного панкреатиту з розширенням головної панкреатичної протоки білодигестивне шунтування поєднувалось із панкреатодигестивним шунтуванням.

Другу групу склали 90 пацієнтів, яким здійснено паліативне хірургічне лікування з приводу раку головки ПЗ, ускладненого механічною жовтяницею. Рівень гіпербілірубінемії у хворих складав $256,2 \pm 19,5$ мкмоль/л. У п'ятьох з них крім механічної жовтяниці було діагностовано дуоденальну непрохідність внаслідок обтурації дванадцятипалої кишки пухлиною.

З метою оптимізації хірургічної корекції холестази нами розроблений новий спосіб білодигестивного шунтування у випадках обструкції пухлиною головки ПЗ як загальної жовчної протоки, так і протоки жовчного міхура (патент України на винахід № 36980А). Суть способу полягає у тому, що після мобілізації проксимальної частини жовчного міхура останній відтискають вище місця обструкції пухлиною, куксу жовчного міхура на ендобіліарному дренажі вшивають однорядними вузловими швами у розсічену уздовж передню стінку загальної печінкової протоки. Дно міхура анастомозують із проведеною позадобою та ізольованою співвстям по Брауну петлею тонкої кишки, попередньо заглушивши її привідну частину кисетним швом. Через утворене співвстя між загальною печінковою протокою і куксою жовчного міхура відновлюється відток жовчі з печінки у жовчний міхур, а з міхура через співвстя з ізольованою петлею порожньої кишки у кишечник. У результаті усувається печінкова недостатність, поліпшується кишкове травлення, покращується якість і подовжується тривалість життя хворих. За розробленою методикою без ускладнень білодигестивне шунтування здійснено 14 хворим. 80 хворим білодигестивне шунтування виконано одномоментно. У 43 з них шунтуючою операцією була обрана холецистоеюностомія, яка виконувалась у різних варіантах. У випадку холецистектомії в анамнезі або наявності калькульозного холециститу запально-змінений жовчний міхур із конкрементами видаляли, а в якості шунтуючої операції використовували холедоходуоденостомію. 11 хворим, у яких була виявлена обструкція пухлиною головки ПЗ загальної жовчної протоки з ураженням протоки жовчного міхура, дренажування біліарної системи здійснювали шляхом розробленої нами операції гепатикохолецистоеюностомії. При поширенні ракового процесу з жовчних проток на ворота печінки, або метастатичному ураженні воріт печінки виконували холецистоеюностомію на черезміхуровому, черезпечінковому ендобіліарному дренажі. У результаті впровадження розробленої нами операції гепатикохолецистоеюностомії всім хворим, які мали ураження пухлиною головки ПЗ загальної жовчної протоки і протоки жовчного міхура, вдалося успішно здійснити білодигестивне шунтування. Десяти хворим через прогресуючу печінкову недостатність внутрішнє дренажування жовчовивідних шляхів виконували у 2 етапи.

Істотними недоліками відомих методик одномоментного біліодигестивного і гастродигестивного шунтування при поєднанні холестазу, обумовленого раком головки ПЗ із обструкцією пухлиною дванадцятипалої кишки є формування "порочного кола" в межах гастроєюноанастомозу, а також розвиток рефлюкс-холангіту. Тому нами удосконалена техніка операції одномоментного біліодигестивного і гастродигестивного шунтування шляхом дренивання шлунка і жовчного міхура в ізольовану Браунівським співустьям петлю порожньої кишки, яка ентоероанастомозом "бік у бік" і заглушками по Шалімову О.О. розділяється на дві частини. Перша з них використовується для накладання холецистоєюноанастомозу, друга - гастроєюноанастомозу. У такому випадку шляхи дренивання жовчних проток і шлунка роз'єднуються. За удосконаленою методикою без ускладнень прооперовано 5 хворих.

Недоліки відомих методик одномоментного біліодигестивного і панкреатодигестивного шунтування при обтурації пухлиною ПЗ дистальної частини жовчної протоки і наявності обструктивного канцероматозного панкреатиту полягають у тому, що протокові системи обох органів (печінки і ПЗ) дрениються в одну петлю тонкої кишки. При цьому для відведення панкреатичного секрету використовується введений у розширену Вірсунгову протоку "загублений" трубчатий дренаж. В результаті у петлі кишки, що несе два співустья, розвивається стаз, порушується її моторно-евакуаторна функція, трубчатий дренаж забивається детритом, що перешкоджає оптимальному дрениванню жовчних і панкреатичних проток та порушує дренажну функцію співусть. З метою запобігання зазначених недоліків нами удосконалено спосіб одномоментного біліодигестивного та панкреатодигестивного шунтування. Методика операції полягає у проведенні позадодово ізольованої по Брауну петлі порожньої кишки, яка ентоероанастомозом "бік у бік" і заглушками по Шалімову О.О. розділяється на дві частини. Перша з них використовується для накладання подовжнього панкреатоєюноанастомозу, друга - для накладання холецистоєюноанастомозу. За удосконаленою методикою одномоментна позадодова холецистоєюноанастомія з панкреатоєюноанастомією без ускладнень здійснена 3 хворим.

Післяопераційні ускладнення розвинулись у 8 (8,9%) із 90 пацієнтів другої групи. Летальні випадки трапились у чотирьох (4,4%) пацієнтів: при ускладненні післяопераційного періоду інфарктом міокарда, тромбемболією легеневої артерії, печінковою недостатністю та шлунково-кишковою кровотечею із гострих стресових виразок шлунку.

Розповсюджені форми раку головки ПЗ з обтурацією жовчовивідних шляхів і механічною жовтяницею, холангітом, метастатичним ураженням печінки супроводжуються вираженою депресією кровотворної функції й імунітету внаслідок ракової та холемічної інтоксикації, холангіту. У хворих розвивається кахексія. Тому проведення хіміотерапії у таких пацієнтів виявляється протипоказаним. Відомо, що введення цитостатичних препаратів подібним хворим навіть при задовільних показниках гемограми супроводжується глибокими розладами гемопоєзу, імунодепресією, що унеможливило проведення подальшого хіміотерапевтичного лікування з введенням оптимальних разових та курсових доз препаратів.

З метою корекції гематологічних та імунологічних порушень 23 хворим II групи була проведена трансплантація суспензій гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини, що містять стовбурові клітини. Результати досліджень показали, що у контрольних підгрупах хворим через токсичні ефекти хіміотерапії вдалось провести тільки один курс хіміотерапевтичного лікування, а у дослідних підгрупах ставало можливим проведення декількох (трьох) курсів хіміотерапії при досягненні стабілізації гематологічних показників периферійної крові. Так, через 1 місяць після першого курсу хіміотерапії кількість лейкоцитів у хворих дослідних підгруп була достовірно більшою, складаючи відповідно $4,30 \pm 0,48 \cdot 10^9 / \text{л}$ і $3,98 \pm 0,35 \cdot 10^9 / \text{л}$, у порівнянні із вмістом лейкоцитів у підгрупах контролю - $2,62 \pm 0,21 \cdot 10^9 / \text{л}$ і $2,77 \pm 0,22 \cdot 10^9 / \text{л}$ ($p < 0,05$). Середня кількість еритроцитів у ті ж самі терміни у хворих

дослідної підгрупи складала $3,12 \pm 0,48 \cdot 10^{12}/л$ порівняно з $2,61 \pm 0,24 \cdot 10^{12}/л$ у контролі. Середня кількість тромбоцитів складала відповідно $128,1 \cdot 7,9 \cdot 10^{12}/л$ і $116,4 \pm 8,8 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,05$). Таким чином, компенсація мієлодепресії, що відбувалась після трансплантації гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини, дозволяла здійснювати повторні курси хімотерапевтичного лікування.

Спостереження в процесі лікування за динамікою кількості природних кілерних кліток (фенотип CD16+) – основних ефекторних клітин протипухлинної резистентності – показало, що у хворих дослідних підгруп вже через 1 місяць після трансплантації їх вміст був достовірно більш високим, ніж у контрольній підгрупі і залишався таким на протязі всього дослідження. У хворих зростала загальна кількість лімфоцитів та їх субпопуляцій (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+), нормалізувався імунорегуляторний індекс.

Слід зазначити, що після трансплантації гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини у пацієнтів спостерігався синдром раннього посттрансплантаційного покращання, що проявлявся зменшенням інтоксикаційного синдрому і поліпшенням самопочуття. Хворі відзначали зменшення слабкості, покращення апетиту, збільшення фізичної та розумової активності [9].

Тривалість життя пацієнтів досліджуваних підгруп складала відповідно $9,6 \pm 0,6$ і $8,9 \pm 0,61$ місяців, а у контрольних підгрупах – $6,4 \pm 0,3$ і $6,3 \pm 0,46$ місяців.

Підсумок. Удосконалена технологія паліативного хірургічного лікування хворих на розповсюджені форми раку головки підшлункової залози, ускладненого механічною жовтяницею в поєднанні з методом трансплантації гемопоетичних клітин ембріональної печінки дозволяє покращити безпосередні та віддалені результати лікування.

Ключові слова: рак підшлункової залози, білідигестивний анастомоз, ембріональні стовбурові клітини, гемопоетичні клітини ембріональної печінки

Література

1. Кубышкин В.А., Вишневский В.А., Айрапетян А.Т., Кармазановский Г.Г., Кунцевич Г.И., Старков Ю.Г. Дифференциальная диагностика рака головки поджелудочной железы// Хирургия.-2000.-№11.-С.19-23.
2. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Нечитайло М.Е. Радзиховский А.П. Хирургия поджелудочной железы.- Симферополь: Таврида, 1997. – 534 с.
3. Watanapa P., Williamson R.C.N. Surgical palliation for pancreatic cancer developments during the past two decades// British J. Surgery.-1992.-Vol..79.-№1.-P.8-20.
4. Демин Д.И., Сартова Е.А., Пропп А.Р., Пропп Е.Б. Анализ показателей иммунитета у больных с индуративными заболеваниями головки поджелудочной железы// Вестник хирургии.-2000.-Т.159.- №2.-С.31-34.
5. Bakkevold K.E., Kambestad B. Morbidity and mortality after radical and palliative pancreatic cancer surgery. Risk factors influencing the short-term results// Annals of Surgery.-1993.-Vol..217.- №4.-P.356-368.
6. Schnall S.F., Macdonald J.S. Chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas// Seminars in Oncology.-1996.-Vol..23.- №2.-P.220-228.
7. Link K.H., Gansauge F., Gorich J., Leder G.H., Rilinger N., Beger H.G. Palliative and adjuvant regional chemotherapy in pancreatic cancer// European Journal of Surgical Oncology.-1997.-Vol..23.- №5.-P.409-414.
8. Гриневич Ю.Я., Смикодуб О.І., Бендюг Г.Д. та ін. Застосування трансплантації кріоконсервованих гемопоетичних клітин ембріональної печінки в комплексному лікуванні хворих на злоякісні новоутворення: Метод. рекомендації.- К., 1999. – 11 с.
9. Смикодуб О.І. Клітинна терапія – новий напрямок в клініці внутрішніх хвороб. // 14-й з'їзд терапевтів України: тези допов.- К., 1998.- С. 160.

10.

Summary

Bezrodny B.G., Smikodub O.I.,

THE TECHNOLOGY FOR PALLIATIVE SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COMPLICATED PANCREATIC CANCER

The results of surgical treatment were analyzed in 179 patients operated for the pancreatic cancer. A technique was proposed for palliative biliodigestive anastomosing in patients with wide spread tumors of the pancreas. The efficacy of transplantation of human embryonic hepatic cell suspension was assessed in the combined treatment of patients. The results obtained have been implemented in clinical practice.